T. C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'LU HASTALARDA; Ro (SS-A) VE La (SS-B) ANTİKORLARININ TANI DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Tuncay KIMILLI
Hv. Tbp. Yzb.

ANKARA — 1996

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı tarafından 1993 yılında verilmiş ve bu tarihten sonra çalışılmaya başlanmıştır.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), etiyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuar bir hastalıktır. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde B ve T hücresi anormallikleri mevcut olup, bu anormallikler aşırı antikor üretimine neden olmaktadır. Eğer bu antikorlar ile hastalık aktivitesi arasındaki herhangi bir ilişkinin varlığını gösterebilirsek, hastalığın takip, tedavi ve prognozunun belirlenmesinde önemli avantajlar elde etmiş olacağız.

Bu çalışmada, SLE'nin spesifik klinik ve laboratuar bulguları ile Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikor pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bana bu tez konusunu veren ve çalışmalarımı dikkatle izleyen sayın hocam ***Prof. Dr. Fikri KOCABALKAN***'a, tez çalışmalarımda önemli katkıları bulunan ***Yrd. Doç. Dr. Yavuz BAYKAL***'a, yetişmemde her türlü bilimsel yardımları ve yakın ilgileri ile katkıda bulunan değerli hocalarım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı ***Prof. Tbp.Tuğg. Mehmet Ali GÜNDOĞAN***'a, ***Prof.Tbp.Tuğg. Deniz DEMİRKAN***'a, ***Prof.Tbp.Tuğg.Hikmet TANBOĞA***'ya, ***Prof.Dr. Nurettin ÖZCAN***'a, ***Prof.Dr. İ.Hakkı KOÇAR***'a, ***Prof.Dr. Atilla YALÇIN***'a, ***Prof.Dr. İ.Çağlayan ÖZDEMİR***'e, ***Prof.Dr. Ahmet ALPER***'e, ***Prof.Dr. Mustafa KUTLU***'ya, ***Prof. Dr. Selahattin ERİKÇİ***'ye, ***Doç.Dr. Tahir ÜNAL***'a, ***Yrd.Doç.Dr. Bayram KOÇ***'a ve diğer saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi vefa borcu bilirim.

Dr.Tuncay KIMILLI

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), etiyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuar bir hastalıktır. Özellikle deri, eklemler, böbrek, akciğer, sinir sistemi, seröz membranlar olmak üzere pek çok organ tutulumu sözkonusudur (39).

SLE, genellikle açıklanamayan ateş, yorgunluk, kilo kaybı, anemi, fotosensitivite rash, artralji, artrit, Raynaud fenomeni, serozit, epilepsi, alopesi, flebit, tekrarlayan abortus, nefrit şeklinde başlar. Ayrıca özellikle genç kadınlarda; purpura, diffüz adenopati, hepatosplenomegali, periferik nöropati, endokardit, miyokardit, intertisyel pneumoni, peritonit, aseptik menenjit varlığında da lupustan şüphelenilmelidir. Pozitif Coombs testi, kompleman düzeylerinin düşük oluşu,cilt biyopsilerinde dermo-epidermal bileşkede immunkompleks birikimi, lupus şüphesini destekler. İlk muayenede, sıklıkla, hastalara yanlış tanı konur. Romatoid artrit, romatizmal ateş (özellikle çocuklar) Juvenil Romatizmal artrit...... olarak takip ve tedavi edilirler (39). Hastalığın başlangıcıyla SLE tanısı konması, arasındaki süre, ortalama üç yıldır (21).

SLE'li hasta serumlarında, nükleer antijenlere karşı oluşmuş pekçok sayıdaki antikorun titreleri yüksek bulunmuştur. Nükleer antijenler; nükleer membran (lamin), kromatin komponentleri (histonlar, HMG proteinleri, DNA), ribonükleoprotein partikülleri (sn RNPs)'dir (25,53). SLE'li hastaların serumlarında ilk saptanan otoantikor, nükleohistone (DNA ve histondan oluşan nükleoprotein kompleksi) antikorudur. Daha sonra, nükleer antijenlere karşı oluşan diğer antikorlar (anti-dsDNA, anti-nükleoprotein, RNP, Sm, Ro(SS-A), La(SS-B), PcNA) bulunmuştur. Bu antikorların çoğunun fizyopatolojideki rolü tartışmalıdır. Fakat DNA'ya karşı oluşmuş antikorların fizyopatolojide önemli bir rol oynadığı kesinlik kazanmıştır (19).

Antinükleer antikor (ANA) testi, SLE tanısı için en kullanışlı tarama testidir (52). ANA testi negatif ise, hastanın SLE olma olasılığı % 0.14'ten daha azdır (67). Bununla birlikte, ANA testi, Sjögren sendromunda % 68, Sclerodermada % 40 - 75, Juvenil Romatoid Artritte % 16, Romatoid Artritte %25 - 50 oranında pozitiftir. ANA'lar, diğer kollajen doku hastalıklarına oranla, SLE'li olgularda, daha yüksek titrelerde saptanır. Anti-dsDNA ve anti-Sm antikorların tanı değeri, SLE'li olgularda oldukça yüksektir (67). Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorları, SLE veya Sjögen sendromlu hastalarda, sıklıkla pozitif saptanır (39).

SLE'li olgularda, bazı nükleoprotein antikorlarının serum düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi tanımlamak için pekçok çalışma yapılmıştır. Özellikle anti-dsDNA antikoru titresi ile aktif nefrit arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (33).

Çalışmamızda, Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikor pozitifliği ile SLE'nin spesifik klinik ve laboratuar bulguları arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırmayı amaçladık. Eğer böyle bir ilişkinin bulunduğunu gösterebilirsek hastalığın takip, tedavi ve prognozunun belirlenmesinde önemli avantajlar elde etmiş olacağız. Bu nedenle ANA pozitif 44 SLE'li hastayı çalışmamıza dahil ederek klinik ve laboratuar bulgular ile Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikor pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

A.SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS (SLE)

1.TANIM:

SLE, nükleer sitoplazmik ve hücre membranı antijenlerine karşı oluşan antikor yapımıyla ilişkili, birçok farklı organda inflamasyonla karakterize, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır (36). Hastalık remisyonlar ve alevlenmelerle karakterizedir. Tanıyı gösteren kesin klinik ve laboratuar bulguların olmaması nedeniyle, Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) 1982'de SLE tanısı için daha önce önerdiği kriterleri yeniden gözden geçirerek yeni tanı kriterlerini yayımlamıştır (78) (Tablo-I). Hastaların fizik muayene ve laboratuar tetkikleri sonucu 4 veya daha fazla kriterin saptanması halinde SLE tanısı konur (31).

Tablo-I: SLE' nin 1982'de Yeniden Düzenlenmiş Tanı Kriterleri

KRİTERLER	***AÇIKLAMALAR***
1. Malar döküntü	Malar bölge üzerinde nazolabial kıvrımlara yayılan, düz ya da kabarık sabit eritem.
2. Diskoid döküntü	Keratik pullanma ve folliküler tıkaçlarla karakterize kabarık eritamatöz alanlar. Daha eski lezyonlarda atrofik skarlar oluşabilir.
3. Fotosensitivite	Hasta anamnezinde belirtilen ya da doktorun gözlemleriyle saptanan, güneş ışığına anormal reaksiyona bağlı deri döküntüsü.
4. Oral ülser	Oral veya nazofarengeal ülser, doktor tarafından gözlenebilen, genellikle ağrısız.
5. Artrit	İki ya da daha fazla periferik eklemi tutan hassasiyet, şişlik ya da effüzyon ile karakterize noneroziv artrit.
6. Serozit	a)Plörezi: Plöritik ağrıyı düşündüren anemnez veya doktorca duyulan sürtünme sesi ya da plevral effüzyon bulguları. b)Perikardit: Elektrokardiyografi ile ya da sürtünme sesi ile veya perikardiyal effüzyon bulguları ile saptanan.
7. Renal bozukluklar	a)0.5 gr/gün den daha fazla veya eğer kantitasyon yapılamıyorsa 3+ üzeri persistan proteinüri.

	b)Hücresel silindirler: Kırmızı hücre, hemoglobin, granüler, tübüler ya da miks.
8. Nörolojik bozukluklar	a)Konvülsiyon: Herhangi bir sorumlu ilaç ya da üremi, ketoasidoz veya elektrolit imbalansı gibi bilinen metabolik bozukluk olmadan. b)Psikoz: Herhangi bir sorumlu ilaç ya da üremi, ketoasidoz veya elektrolit imbalansı gibi bilinen metabolik bozukluk olmadan.
9. Hematolojik bozukluklar	a)Hemolitik anemi: Retikülositoz ile beraber. b)Lökopeni: 4000/mm^3 den daha az, 2 veya daha fazla ölçümde. c)Lenfopeni: 1500/mm^3 den daha az, 2 veya daha fazla ölçümde. d)Trombositopeni:10000/mm^3 den daha az, sorumlu ilaç yokluğunda.
10. İmmunolojik bozukluklar	a)Pozitif LE hücresi b)Anti-DNA: Anormal titrede nativ DNA antikoru c)Anti-Sm:Sm çekirdek antijenine karşı antikor mevcudiyeti. d)Treponema pallidum immobilizasyon ya da floresans treponemal antikor absorbsiyon testi ile teyit edilen altı aydan daha fazla süreli sifiliz testlerinin yalancı pozitifliği.
11. Antinükleer antikorlar	Herhangi bir zamanda ilaca bağlı lupus sendromu ile ilgili olabilecek ilaç kullanımı olmaksızın immünofloresans ya da eşdeğer bir ölçümle elde edilen anormal antinükleer antikor titresi.

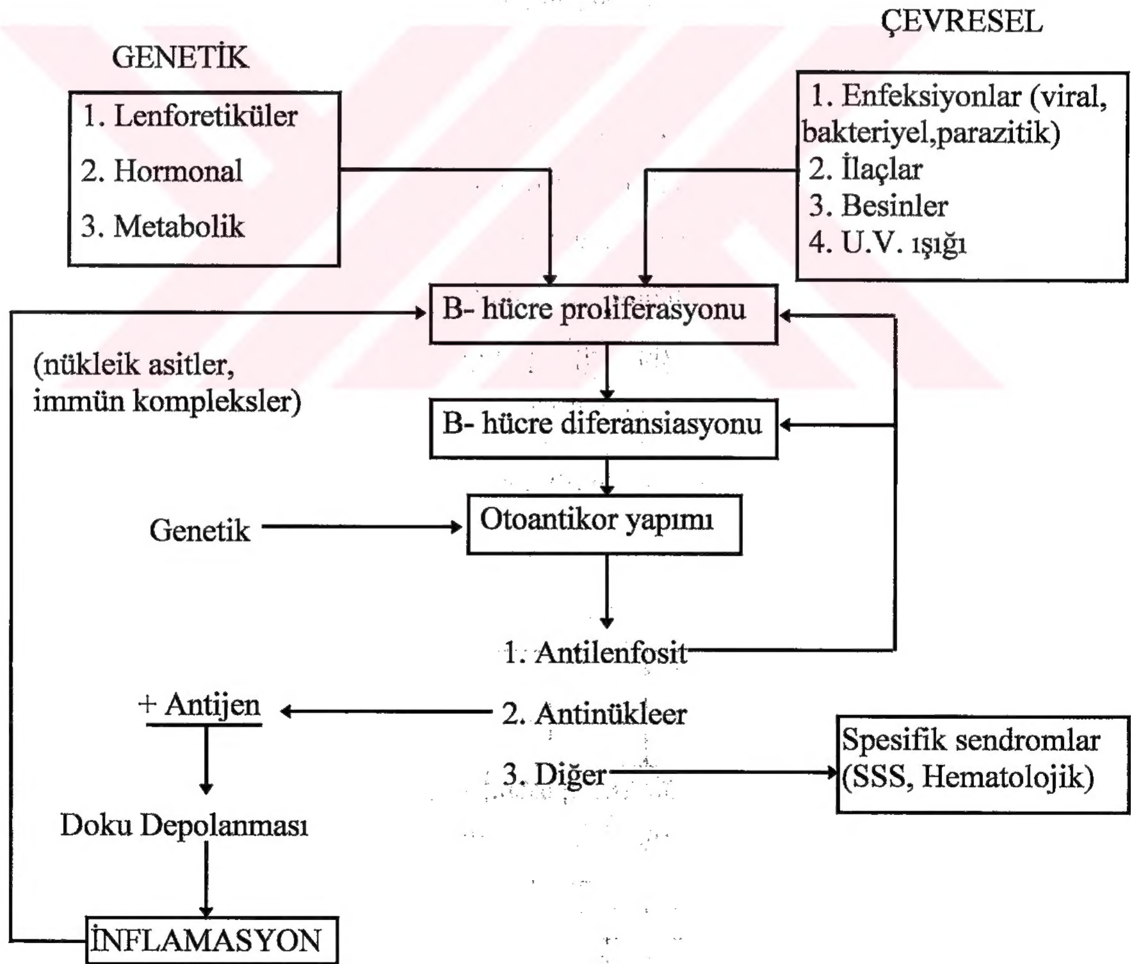
2. EPİDEMİYOLOJİ

SLE'nin prevelansı 4-250/100.000'dir (39). Hastaların % 90'ı kadın olup, hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir (31). Hastaların %60'ından fazlasında başlangıç yaşı 13-40 arasında bulunmuştur (15,17,36). SLE, kız çocuklarında erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür. SLE insidensi bölgesel farklılıklar göstermekte olup bazı Kuzey Amerika yerlilerinde SLE'ye karşı büyük predispozisyon bulunmaktadır (36,46,63,79). ABD de yapılan prevalans çalışmalarında hastalık insidensinin Asyalılar (Hawaii:18-24/100.000) ve siyah kadınlar (7,9-10,5/100.000) arasında, beyaz kadınlara (4/100.000) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (30,51,56,65).

3. ETYOPATOGENEZ

Yoğun çabalara rağmen SLE'nin kesin etyolojisi belirlenememiştir. SLE, çeşitli faktörler tarafından başlatılan pekçok patogenetik mekanizmanın sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Belki de tek bir hastalık değil, değişik etyolojik ajanlar tarafından oluşturulan belirti ve bulgular topluluğudur (1,39,72).

Semptom ve bulguların nedeninin otoantikorlar olduğu ve bunların inflamatuar cevabı başlattığı düşünülmektedir. Bazı bireylerde bir veya daha fazla genetik faktör etkili olabilir. Bu durum ise değişik sitimuluslara maruz kalan genin aşırı bir şekilde antikor yapımına neden olması halinde görülür (70,87). İlave olarak hormonal, metobolik ve çevresel faktörlerin, genetik olarak hazır olan immun substratın üzerinde, predispoze olduğu veya hastalığın ortaya çıkmasında koruyucu etkisi olduğu görülmektedir (Şekil-1).



Şekil 1: SLE'nin başlangıcı ve seyri

Etyoloji muhtemelen çok bileşenlidir. Viral, kalıtımsal, çevresel ve hormonal pek çok etken SLE etyolojisinde etyolojik ajan olarak öne sürülmüştür. Ancak bu faktörlerden hiçbirisi diğer etkenlerden bağımsız olarak tek başına hastalık tablosunu oluşturamamaktadır. SLE'nin gelişimi konakcı, patojen ve çevresi arasındaki karşılıklı ve oldukça karmaşık ilişkiler sonucunda gelişmektedir (39).

Kalıtımsal Faktörler:Aynı aile bireyleri arasında hastalığın değişik biçimlerinin görüldüğü bildirilmiştir. Bir dizi klinik ve laboratuar kanıt, genetik faktörlerin SLE gelişiminde kritik önemi olduğunu işaret etmektedir (30). SLE hastalarının akrabalarında SLE görülme sıklığı, genel popülasyona oranla bir kaç yüz kat artmıştır (85).

Hem beyaz, hem de siyah SLE'li ailelerde Class II antijenlerinde HLA DR2 ve DR3 antijenleri görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca SLE ve Lupus benzeri sendromlarda C1r, C1s, C1inh, C4, C2, C5 ve C8'in genetik olarak yokluğu da sıklıkla rastlanır. Kompleman eksikliği özellikle HLA A10 ve HLA B18 varlığı ile gösterilebilen genetik anormallikle ilişkilidir (39). Antinükleer antikor (ANA), hipergamaglobulinemi görülme sıklığı ile hastalığın ortaya çıkışı arasında monogizot ikizlerde belirgin bir ilişki vardır. Ancak bu ilişki dizigot ikizlerde belirgin bir farklılık göstermez ve hastalık sıklığı bu kişilerde diğer birinci derece akrabalardan daha farklı değildir (14,38,39).

İnfeksiyöz Faktörler:SLE'nin etyolojisinde infeksiyöz, özellikle viral faktörlerin etkin olduğu düşüncesi elektron mikroskobunun kullanım alanına girmesi ile gündeme gelmiştir (39).

SLE'li dokularda bazı tubuloretiküler inklüzyon cisimcikleri ve paramiksovirus internal nükleoprotein parçacıklarının görülmesi, kızamık gibi bazı viral ajanların lupus hastalığını tetikleyebileceğini düşündürmüştür. İzleyen çalışmalarda bu yapıların SLE hastalarında artmış α interferon etkisine bağlı hücre hasarının nonspesifik bulguları olduğunu göstermiştir. Serolojik çalışmalarda serumda antiviral antikorlar bulunmuşsa da bu antikorların kızamık, kızamıkçık, parainfluenza, kabakulak ve Ebstein-Barr virüsü gibi birbiriyle ilgisiz gruplara karşı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre gözlenen antikor artışının, antijenik temas

sonucu değil, non spesifik B lenfosit aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (55,72). Henüz SLE'li hastalardan virüs izolasyonu mümkün olmamıştır (39,72).

Günümüzde polimeraz chain reaction (PCR) tekniği ile bilinen ya da bilinmeyen virüslere ait proteinler veya genomik yapılar araştırılabilmektedir. Ancak bu türden bir viral ajan saptanabilse bile bu ajanın neden olacağı hastalık tablosunun SLE ile sonuçlanacağını göstermek gereklidir (39,44,72).

Çevresel Faktörler:SLE'u tetikleyen ya da remisyondaki hastayı aktive ettiği öne sürülen pek çok çevresel faktör vardır. ABD'nde yapılmış çalışmalarda özellikle güneş ışığının bol olduğu ilkbahar sonu ve yaz aylarında yeni olgularda sayısal bir artışın bildirilmesi, nisbeten az güneş ışığı alan Britanya adasında hastalığın daha nadir bildirilmesi, güneş ışığı ile hastalık arasında bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. Bununla birlikte yıl boyunca aynı şekilde güneş ışığı alan bölgelerde yeni olgu sayısının benzer bir artış göstermediği bilinmektedir. Hastaların %36'sında klinik tablonun oluşmasından önce güneş ışığına maruz kalma öyküsü vardır (39,72).

Bazı ilaçların da ilaca bağlı lupus adıyla anılan ve idiopatik SLE ile yakın benzerlikler gösteren bir klinik sendrom yaratma özellikleri vardır. Bu ilaçların en iyi bilinenleri prokainamid ve hidralazindir. Bu olayın altında yatan mekanizma bilinmemektedir (13,31,45).

SLE'de diyetin oynadığı rol üzerinde giderek artan bir ilgi vardır. Bazı beslenme faktörlerinin hastalığın gidişini değiştirebildiği düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda diyette kalori ve yağın kısıtlanması, immünoregülatuar anormalliklerin, immün komplekslerin ve renal hastalıkların ortaya çıkışını belirgin biçimde geciktirirken yağdan zengin diyetle beslenen farelerde immün bozukluklar, çok ağır kardiovasküler ve renal hastalıklar süratle ortaya çıkmıştır. Ekosapentaenoik asit içeren trigliseridlerden zengin diyetle beslenen otimmün farelerde ise immünoregülatuar anormallikler ve nefritte düzelme olmuştur (39,40). Bu değişimler, muhtemelen diyete bağlı olarak sentezlenen prostoglandin tipindeki değişimlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (40).

Bunların yanısıra infeksiyonlarla, streesle, bazı gıda boyalarıyla, parazitik enfestasyonlarla ve bazı kimyasal maddeler içeren saç boyalarının uygulanması ile hastalık tablosunun alevlendiği bildirilmiştir (39).

Hormonal Faktörler: Hastalığın özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda belirgin artış göstermesi, etyolojide hormonal faktörlerin, özellikle estrojenin rolü olduğunu düşündürmüştür. SLE'li kadın hastaların, diğer kadın hastalarla kıyaslandığında idrarlarında yüksek estrojenik aktivitede materyal ekskrete ettikleri androjenik materyallerin düzeyinin ise normalden daha düşük olduğu bulunmuştur. Klinifelter sendromu (XXY karyotipi erkekler) gibi kadın cinsel özelliklerini de barındıran erkek hastalarda bildirilmiş SLE olguları vardır (39,50).

Hem erkek, hem de kadın SLE hastalarında östronun potent bir estrojenik hormon rolü oynayan *16 α hidroksiestron* molekülüne dönüşümünün arttığı gözlenmiştir. Antigonadotropik ilaçlarla tedavi edilen kadın hastalarda lupusun ağırlığı azalmaktadır. Hayvan çalışmalarında androjen uygulamasının yaşamı iyi yönde değiştirdiği gözlenmiştir (39).

İmmünolojik Bozukluklar:

a) T Hücreler: SLE'da lenfosit hiperaktivitesine ait bulgular vardır (8). T hücreleri, otoantikor üreten B hücrelerinin artışına yardımcı olabilir veya süpresyonunda yetersiz kalabilirler. Değişik çalışmalarda lupuslu hastaların supressor T hücre fonksiyonlarında bir değişiklik olduğu gösterilmiştir. Bu eksikliğin primer defekt mi, yoksa anti-T hücre otoantikorlarına bağlı sekonder bir olay mı olduğu belirsizdir. Anti lenfosit antikorların hücresel toksisiteden, kompleman veya antikor bağımlı T hücre alt gruplarını yok etmekten sorumlu olduğu görülmektedir (7,37,57,74).

SLE'li hastaların $CD8^+$ T hücrelerinin supressor hücrelere matüre olmadığı, ancak onun yerine antinükleer cevaplarını arttıran $CD4^+$ hücreler gibi aktivasyon gösterdiği bazı araştırmalarda gözlenmiştir. SLE'de gözlenen T hücre anormallikleri Tablo-II'de gösterilmiştir (48).

Tablo - II : SLE'de T hücre Anormallikleri

1- T-hücre lenfopeni

2- Anti T-hücre antikorlar

3- $CD45R^+$ ($2H4^+$, supressor-inducer) T-hücre alt grubunda azalma

4- Supressor hücre aktivitesinde azalma

-Genel

-Antijen-spesifik

5- Sitotoksik cevaplarda azalma

6- T-helper hücre aktivitesinde azalma

$CD4^+$,DR^+

$CD3^+$,$CD4^-$,$CD8^-$,TCR^*-α / β^+

$CD3^+$,$CD4^-$,$CD8^-$,TCR^*-γ / δ^+

7- Muhtemel TCR gen repertuvarının çarpıtılmış kullanımı

*TCR : T Cell Receptor- T Hücre Reseptörü

b) B Hücreler : SLE, B hücre hiperproliferasyonu ve değişik self antijenlerle reaksiyon gösteren antikorların spontan üretimiyle karakterizedir. Karakteristik otoantikorlar kanda ve hücre çekirdeklerinde bulunan birçok antijenle reaksiyon verirler. Hastalık aktivitesi ile lupuslu hastaların dolaşımındaki immünoglobin sekrete eden hücrelerin sayısı arasında kuvvetli bir korelasyon bildirilmiştir (7,12,43,47,73,74).

Çeşitli denekler üzerinde yapılan çalılmalarda poliklonal B hücre aktivasyonunun artmış otoantikor üretimin başlatmaktan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Özgül otoantijenik uyaran, hastalık oluştuğunda seçilmiş otoimmün cevapları abartır veya sürdürür. Lupusta oligoklonal B hücre artışı da görülür. Spesifik otoantikorlar, end organ hasarı gelişmesine eğilimi arttırırlar (68,74,86). Sonuçta artmış otoantikor üretimi ile matür otoreaktif B-hücre arasındaki intrensek defektlerden daha çok self-toleransın başlatılması ve sürdürülmesinde anormallikleri göstermektedir (24).

c) Sitokinler: Sitokinler ve interlokinler (IL) immün fonksiyonlar oluşturmak için lenfositleri aktive etmeye yarayan moleküllerdir. IL-1, antijen sunan hücreler tarafından yapılmaktadır. Özellikle B-hücre gelişmesi ve antikor sekresyonunu uyaran büyüme faktörleri, T hücre üretimini arttırırlar. IL-1, fotosensitiviteye katkıda bulunur. Antijen bağımlı T hücre fonksiyonu için önemli bir uyarandır (22). IL-2, T hücreleri için oldukça güçlü otokrin bir büyüme faktörüdür ve supressor hücre aktivitesi için önemlidir (22,48,69,74). T hücresinden salınan IL'ler, özellikle IL-4 ve IL-6, B-hücre gelişmesi ve immünoglobülin sekresyonu için önemlidir.Terminal B-hücre farklılaşması ve immünoglobülin sekresyonuna yol açan IL-6'ya B-hücre yanıtları SLE'lu hastalarda eksiktir (74).

Aktif SLE'lu hastaların serumlarında γ ve α interferon düzeyleri artmaktadır. α interferon seviyesi hastalık aktivitesi ile koreledir (42). Lupusta gözlenen bir çok sitokin anormalliği temel hastalığa ikincildir ve yalnızca aktif hastalarda belirgindir. Ancak bazıları hastalığın oluşumuna ve devamına katkıda bulunabilir (Tablo-III) (40).

Tablo-III: SLE'de Sitokinler

I) Aktif ve Inaktif Lupusta Sitokin Anormallikleri	
IL-1	Periferik kanda mononükleer hücreler tarafından daha düşük miktarlarda yapımı
IL-2	T hücreleri tarafından düşük üretimi, B ve T hücreleri tarafından azaltılmış cevap
IL-2 resptörleri	Lenfosit üzerindeki yüksek affiniteli reseptörlerde azalma
II) Hastalık Aktivitesiyle Alakalı Sitokin Cevapları	
γ interferon	Serum seviyelerinde artma
α interferon	Serum seviyelerinde artma
IL-6	Serebrospinal sıvı seviyelerinde artma, perifik kan mononükleer hücre kopyalanmasında artma
IL-4	Immünoglobülin üretiminin artışı için kofaktör
50 kD BCGF*	Serum aktivitesinde artma, istirahatteki B hücre proliferasyonunda artma
LMW BCGF**	Önceden aktive edilmiş B hücrelerinin proliferasyonunda artma
IL-2 reseptörleri	Serum seviyelerinde artma

*BCGF : B Cell Growth Factor - B Hücre Büyüme Faktörü

**LMW BCGF : Low Molecular Weight - Düşük Moleküler Ağırlıklı BCGF

4. SLE AKTİVİTE KRİTERLERİ

SLE'nin tanı kriterleri genel olarak kabul edilmiş olmakla birlikte hastalığın aktivitesini göstermedikleri için tedaviye cevap alınıp alınmadığının değerlendirilmesinde kullanılmazlar (11,78,84). Bunun yerine bir çok araştırmacı tarafından muhtelif aktivite kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterlerden Ürowitz ve arkadaşlarının önermiş olduğu lupus aktivite kriter sayımı Tablo-IV'dedir. Tablodaki kriterlerden 2 veya daha fazlasının bulunması, hastalığın aktif dönemde olduğunun göstergesi olarak kabul edilir (84).

Tablo-IV: Lupus Aktivite Kriter Sayımı.

1. Artrit	Non eroziv artrit, 2 veya daha fazla eklemi tutan hassasiyet veya efüzyon ile karakterizedir.
2. Anormal laboratuar test	Pozitif LE hücresi, Lökopeni <4000/mm^3, Düşük CH 50, Düşük C3, anti DNA antikor
3. Döküntü, mukozal ülser, alopesi	Alopesi, iki defa tekrarlayan döküntü, aft.
4. Plörezi, perikardit	Ağrı hikayesi, frotman duyulması, laboratuar olarak tespit edilmesi.
5. Tremor, psikoz, organik beyin	Bilinen bir metabolik sebebe veya ilaca bağlı olmadan.
Lupus baş ağrısı	Klasik analjeziklere cevap vermeyen
6. Vaskülit	Deri veya parmaklarda ülserasyon ya da biopsi ile kanıtlanmış.
7. Hematüri	Her sahada ≥5 RBC.

Jara ve arkadaşlarının 1992'de yapmış olduğu bir çalışmada kullandıkları lupus aktivite indeksi Tablo-V'te gösterilmiştir. Burada bulguların karşılığı olarak puan verilmiştir. Lupus aktivite indeksi (LAI) puanı 2'den az ise hastalığın remisyonda olduğunu göstermektedir (35,80).

Tablo-V: SLE Aktivite İndeksi (LAI)

TUTULAN SİSTEM	*PUAN*
RENAL	
Proteinüri (0.5 g/gün)	2
Eritrositüri	2
%25'in altında kreatinin klirensi	3
Biopsi	4
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	
Serebro vasküler aksedan	4
Psikoz	4
Myelitis veya motor sinir felci	4
DERİ/MUKOZA	
Malar Döküntü	2
Alopesia	1
KAN	
Hemolitik anemi	3
Trombositopeni	3
KAS VE İSKELET SİSTEMİ	
Artralji	1
Artritis, myelitis	2
SEROZA	
Plörezi, perikardit	2
DAMAR	
Vaskülit	3

B. ANTİNÜKLEER ANTİKORLAR (ANA)

SLE'li hastaların %98-100'ünde ANA pozitif olarak bulunur (66). ANA tek bir otoantikor olmayıp, çeşitli nükleer komponentlere karşı oluşmuş birçok otoantikoru kapsar. Bunlar Tablo-VI'da gösterilmiştir (2,18,66)

Tablo-VI. Nükleer Komponentlere Karşı Oluşan ANA'lar

1. Anti-DNA antikorları:
   - Çift sarmalı anti-DNA antikorları
   - Tek sarmalı anti-DNA antikorları
2. Anti-Histon antikorları:
   - H_1, H_2A, H_2B, H_3, H_4
   - Histon kompleksleri
3. Anti-Non Histon antikorları:
   - Sm
   - RNP
   - SS-A/Ro
   - SS-B/La
   - PCNA
   - Ki
   - SL
   - MA-1
   - RANA
   - PM-1
   - Jo-1
   - Ku
   - Mi-1
   - Nu-Ma
   - Scl-70
   - Sentromer
4. Anti-nükleolar antikorlar

Nükleer komponentlere karşı oluşan otoantikorların isimlendirilmesinde, antikorun kimyasal karakteri, bulunduğu hastalık ve antikoru saptayan araştırıcının adı gibi bazı özellikler dikkate alınmıştır. Bu otoantikorların saptanma yüzdesi de hastalıklara göre dağılmaktadır. Bu oranlar Tablo-VII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. Çeşitli Otoimmün Hastalıklardaki ANA Spesifitesi

Hastalık	ANA	GÖRÜLME YÜZDESİ
SLE	ds DNA	50-70
	Sm	21-30
	Histonlar	60-80 (idyopatik)
		80 (ilaca bağlı)
	RNP	30-40
	SS-A/Ro	30-40
	SS-B/La	15-20
	rRNP	<10
	PCNA	<10
	Ku	Değişik
	MA-1	Değişik
	ssDNA	Değişik
SS	SS-A/Ro	60
	SS-B/La	60
PSS	Nükleolar RNA	50
	Scl-70	20
	Sentromer	<10
	RNP,Ro,La	Değişik
CREST	Sentromer	80-95
	RNP,Ro,La	Değişik
PM/DM	PM-1	10-50
	Jo-1	20-30
	Mi-1	Değişik
RA	RANA	80-90
	Histonlar	<20
MCTD	RNP	<90
	Ku	Değişik

ANA'ların otoimmün hastalıklardaki görülme sıklığı Tablo-VIII'de verilmiştir.

Tablo-VIII. ANA'ların Otoimmün Hastalıklardaki Görülme Sıklığı

SLE (aktif)	% 98 - % 100
SLE (remisyonda)	% 90
Diskoid Lupus Eritematozus	% 40
Progressif Sistemik Sklerozis	% 70
Sjögren Sendromu	% 60
Mikst Tip Bağ Dokusu Hastalığı	% 100
Romatoid Artrit	% 45
Juvenil Romatoid Artrit	% 23
Polimiyozit	% 32

Antinükleer antikorlar ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki 30 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. ANA'lar, hücre nükleusunun değişik komponentlerine karşı oluşmuşlardır. ANA'ların varlığı, şüphelenilen serumun, nükleustan zengin hücresel substrat ile enkübe edilmesiyle saptanır. Bu test için sıklıkla, kanserli olgulardan elde edilmiş doku kültürü hücreleri (HEp-2) kullanılmaktadır (81).

SLE'li hastaların %95'inden fazlasında ANA testi pozitiftir. Ayrıca Sjögren sendromu, Skleroderma, Polimyozit gibi diğer otoimmun hastalıklarda da değişen oranlarda pozitif saptanır. Bununla birlikte, sağlıklı şahıslarda veya pek çok nonromatizmal nedenlere bağlı olarak, ANA testi pozitif olarak bulunabilir (81).

ANA Testi Pozitifliğine Yol Açan Non-Romatizmal Nedenler

a. Sağlıklı Bireyler: Yaklaşık olarak sağlıklı bireylerin %2-25'inde ANA testi pozitif bulunur (60). İlerleyen yaşa paralel olarak, ANA pozitifliği artar. 60 yaş üstündeki sağlıklı bireylede %15-25 oranında ANA testi pozitif bulunur.

Herhangi bir yaşta, sağlıklı kadınlarda, sağlıklı erkeklere oranla ANA testinin pozitif bulunma oranı daha yüksektir. Otoimmun hastalığı bulunanların akrabalarında, ANA testinin pozitif saptanma oranı kontrol grubuna oranla daha yüksektir. SLE'li hastaların birinci derece akrabalarının 1/3'ünden fazlasında herhangi bir romatizmal hastalık olmaksızın ANA testi pozitif saptanır (49).

b. İlaç Kullanımı: Pek çok ilaç, ANA testinin pozitif bulunmasına yol açar. Bunlar arasında en sık rastlananlar; hidralazin, prokainamid, izoniazid, klorpromazin, metildopa, kinidin'dir. Ayrıca, antikonvülzif ilaçlar, sülfonamidler, antitiroid ilaçlar, penisilamin, lityum, bazı B-bloker ilaçlar da bu tür etkiye neden olabilir (28).

c. Kronik Karaciğer Hastalığı: Primer biliyer sirozlu hastaların çoğunda, daha az oranda ise kronik aktif hepatit ve alkolik karaciğer hastalığında, ANA testi pozitif bulunabilir (58).

d. Pulmoner Hastalıklar: İdyopatik pulmoner fibrozis, asbestozis, primer pulmoner hipertansiyon gibi bazı pulmoner hastalıklar ANA testi pozitifliğine yol açabilir (62,83)

e. Enfeksiyonlar: ANA testi pozitifliğinin en sık rastlanan nonromatizmal nedenidir (32). Bunlar; paraziter enfeksiyonlar (malarya, tripanosomiasis, schistozomiasis), gram (-) bakteri enfeksiyonları (klebsiella, E.coli, Salmonella), lepra, tüberküloz, Epstein-Barr virus enfeksiyonları, enfeksiyöz mononükleoz'dur.

f. Malign Hastalıklar: Malign melanomalı hastaların %90'ından fazlasında ANA testi pozitif bulunur. Diğer solid tümörler (meme CA, over CA, prostat CA, sarkomalar) ve hematolojik maligniteler (akut myelositik lösemi, akut lenfositik lösemi, kronik myelositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, Burkitt lenfoma), ANA testi pozitifliğine yol açabilir (10,82).

g. Non-Neoplastik Hematolojik Hastalıklar: Otoimmun idyopatik trombositopenik purpura ve hemolitik anemi'de, ANA testi pozitif bulunabilir (16).

h. Endokrin Hastalıklar: Otoimmun troidit ve Tip I Diabetes Mellitus'ta ANA testi pozitif bulunabilir (81).

i. Dermatolojik Hastalıklar: Psöriasis, pemfigius vulgaris, Lichen planus gibi bazı dermatolojik hastalıklarda, ANA testi pozitif bulunabilir (9).

j. Gebelik: Gebelikte, % 20'ye varan yüksek oranlarda ANA testi pozitif bulunabilir. Gebelik ve ANA pozitifliği arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Gebelikte ANA testi pozitif bulunan olaylarda, post-partum dönemde test tekrarlanmalıdır (20,61).

k. Diğer: Dialize giren end-stage renal yetmezlikli hastalarda, kalp ve böbrek transplantlı hastalarda ANA testi pozitif bulunabilir (4,81).

Sonuç olarak, ANA testi sensitiftir, fakat spesifik değildir. SLE tanısı için, ANA testi pozitif saptandıktan sonra Anti-Sm antikor ve Anti-dsDNA antikor testi yapılmalıdır.

Anti-Ro (SS-A) ve Anti-La (SS-B) antikorları, primer Sjögren senfromunun karakteristik markırlarıdır (75,88). ELISA testi ile Sjögren sendromlu hastaların %87'sinde Anti-La (SS-B) antikorları pozitif saptanmıştır (27). Değişik çalışmalarda ise primer Sjögren sendromunda Anti-La (SS-B) antikoru pozitifliği %40-96 arasında bulunmuştur (27,77). SLE'li hastaların %10-15'inde Anti-La (SS-B) antikorları pozitif olarak bulunmuştur (5,29,60).

Anti-Ro (SS-A) antikorlarının en az 4 subtipi (47,52,53,60 kD'lik) mevcuttur (75). İmmunoblotting yöntemi ile 60 kD ve 53 kD ağırlığında iki farklı SS-A antikoru saptanmıştır (34). 60 kD'lik SS-A antikorları SLE'li hastalarda, 52 kD'lik SS-A antikoru primer Sjögren sendromlu hastalarda saptanır (6).

Anti-La (SS-B) antikorları, RNA polimeraz III'ün kofaktörü olarak davranan, 48 kD ağırlığındaki nükleoprotein olan SS-B antijenine karşı oluşmuş antikorlardır (75,88).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları B.D. ve İmmünoloji Bilim Dalında 1993-1996 yılları arasında gerçekleştirilmiştir.

Araştırma grubu Gülhane Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Kliniğince takip edilen 15-49 yaşları arasında yaş ortalaması 30; 39'u kadın 5'i erkek toplam 44 SLE'li hastayı kapsamaktadır.

SLE'li hastaların tanısı 1982'de yeniden düzenlenmiş olan Amerikan Romatizma Cemiyeti kriterlerine uygun olarak konmuştur (78).

Bütün kan örnekleri sabah aç karnına saat 09.00'da Antekübital venden alındı. (5 cc düz kan) ve 4000 devirde çevrilerek serumlar ayrıldı. Analizleri hemen yapılamayan serumlar çalışılana kadar -20 ^{o}C sıcaklıkta (en fazla 1 ay) saklandı.

Serum Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikor düzeyleri GATA İmmünoloji B.D.'ında ELİSA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak (ENCORE LABORATORIES, NY, USA) belirlendi. Bu testin sensitivitesi %97,7 ve spesivitesi %100 olarak verilmiştir.

BULGULAR

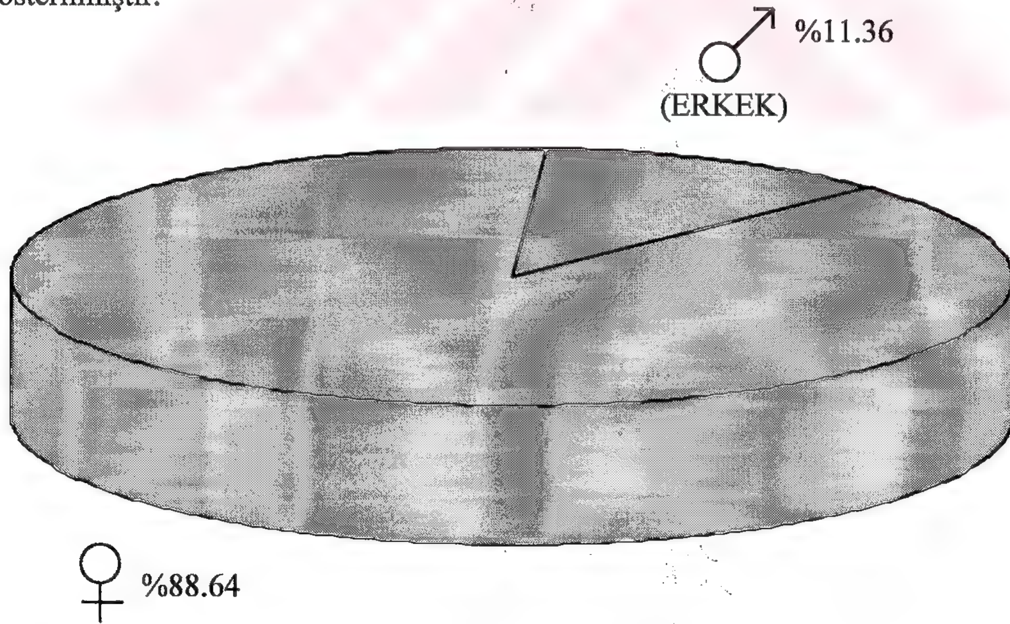
Çalışmamıza dahil ettiğimiz ANA pozitif 44 SLE'li hastanın serumlarında Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorlarını, ELISA testi ile saptadık. Test sonuçları ile hastaların spesifik klinik ve laboratuar bulgularını karşılaştırdık. Çalışma sonuçlarımız aşağıda özetlenmiştir;

Kadın / Erkek Oranı: Çalışmaya dahil edilen 44 SLE'li hastadan 39'u kadın (%88.64), 5'i erkekti (%11.36).

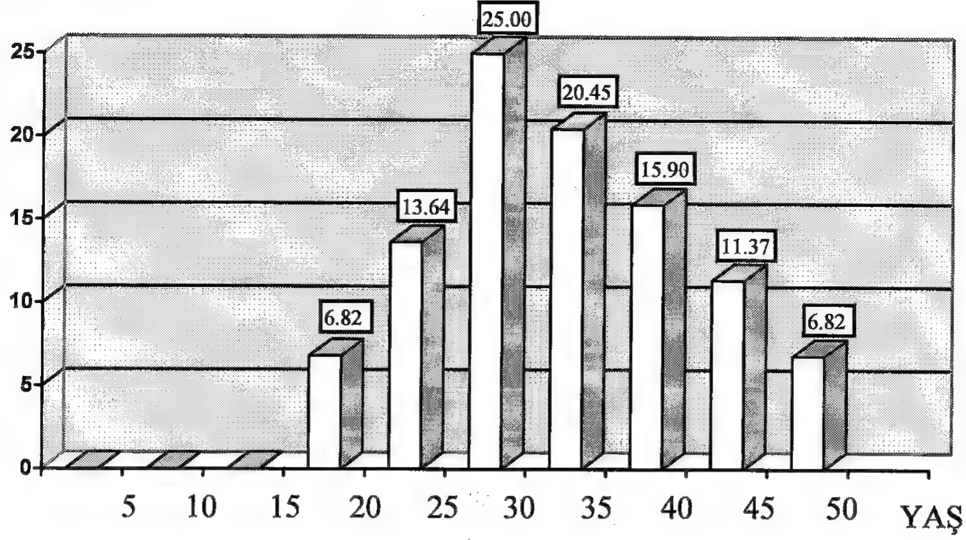
Hastaların Yaş Dağılımı : Hastaların %59.09'u 20-34 yaş arasındaydı.

15-19 yaş : 3 hasta (%6.82)
20-24 yaş : 6 hasta (%13.64)
25-29 yaş : 11 hasta (%25)
30-34 yaş : 9 hasta (%20.45)
35-39 yaş : 7 hasta (%15.90)
40-44 yaş : 5 hasta (%11.37)
45-49 yaş : 3 hasta (%6.82)

Hastaların cinsiyete göre dağılımları Şekil-2'de ve yaşa göre dağılımları Şekil 3'de gösterilmiştir.

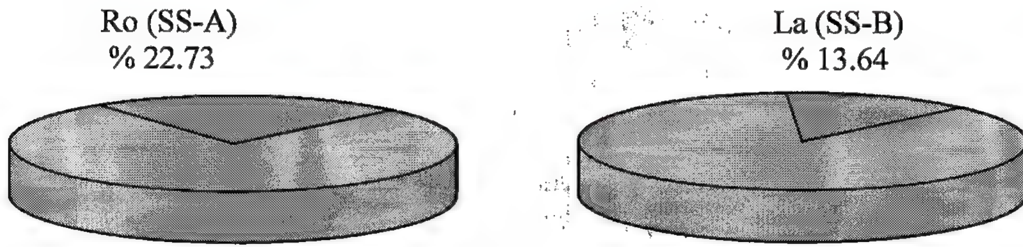


Şekil 2. Çalışmalarımıza Dahil Edilen 44 SLE'li Hastanın Cinsiyetine Göre Dağılımı



Şekil -3. Çalışmalarımıza Dahil Edilen 44 SLE'li Hastanın Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

ANA pozitif 44 SLE'li hastadan 10'unda (%22.73) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 6'sında (%13.64) La (SS-B) antikoru pozitif saptandı (Şekil 4). Hem Ro (SS-A) hem de La (SS-B) antikoru pozitif saptanan vaka sayısı ise sıfırdı. Yani hastaların hiçbirinde her iki antikoru pozitif saptayamadık.



Şekil - 4. Çalışmalarımıza Dahil Ettiğimiz 44 SLE'li Hastada Ro (SS-A) ve La (SS-B) Antikorlarının Pozitif Bulunma Oranları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz ANA pozitif 44 SLE'li hastanın organ tutulumları ve bunların Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorlarıyla olan ilişkileri aşağıda gösterilmiştir.

ARTRİT: Hastaların 34'ünde artrit saptanmıştır (% 77.27). Artrit saptanan hastalardan 7'sinde (% 20.59) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 5'inde (% 14.70) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 65'inde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 25'inde artrit saptanmıştır.

RENAL TUTULUM: Hastaların 19'unda (% 43.18) renal tutulum saptanmıştır. Renal tutulum saptanan hastalardan 7'sinde (% 36.84) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 4'ünde (% 21.05) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 65'inde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 50'sinde renal tutulum saptanmıştır

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: Hastaların 14'ünde (% 31.82) merkezi sinir sistemi tutulumu saptanmıştır. Merkezi sinir sistemi tutulumu saptanan hastalardan 5'inde (% 35.71) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 2'sinde (% 14.28) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 50'sinde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 25'inde merkezi sinir sistemi tutulumu saptanmıştır

RENAL VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: İki tutulumun birarada olduğu 9 vaka (% 20.45) saptandı. Renal ve merkezi sinir sistemi tutulumu saptanan hastalardan 5'inde (% 55.55) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 2'sinde (% 22.22) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 50'sinde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 25'inde hem renal hem de merkezi sinir sistemi tutulumu saptanmıştır

SEROZİT: Hastaların 17'sinde (% 38.64) serozit saptanmıştır. Serozit saptanan hastalardan 5'inde (% 29.41) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 4'ünde (% 23.53) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 50'sinde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 75'inde serozit saptanmıştır

HEPATOMEGALİ: Hastaların 19'unda (% 43.18) hepatomegali saptanmıştır. Hepatomegali saptanan hastalardan 5'inde (% 26.31) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 3'ünde (% 15.79) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 35'inde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 50'sinde hepatomegali saptanmıştır

HEMATOLOJİK TUTULUM: Hastaların 21'inde (% 47.73) hematolojik tutulum saptanmıştır. Hematolojik tutulum saptanan hastalardan 4'ünde (% 19.05) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 2'sinde (% 9.52) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

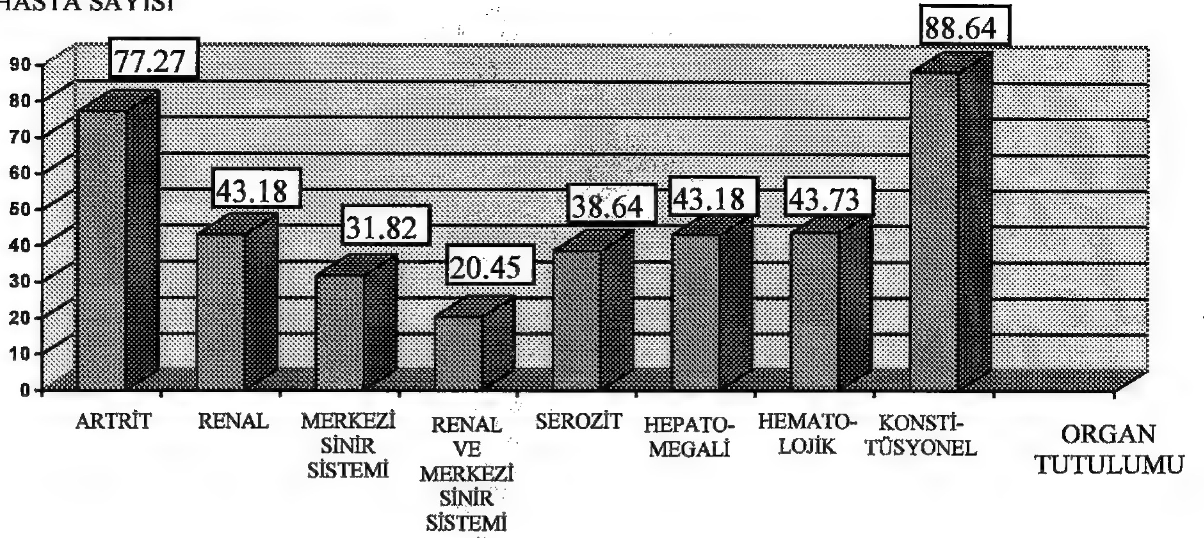
Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 35'inde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 50'sinde hematolojik tutulum saptanmıştır

KONSTİTÜSYONEL BULGULAR: Hastaların 39'unda (% 88.64) konstitüsyonel bulgular saptanmıştır. Konstitüsyonel bulgular saptanan hastalardan 7'sinde (% 17.95) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 8'inde (% 20.51) ise La (SS-B) antikoru pozitif olarak bulunmuştur.

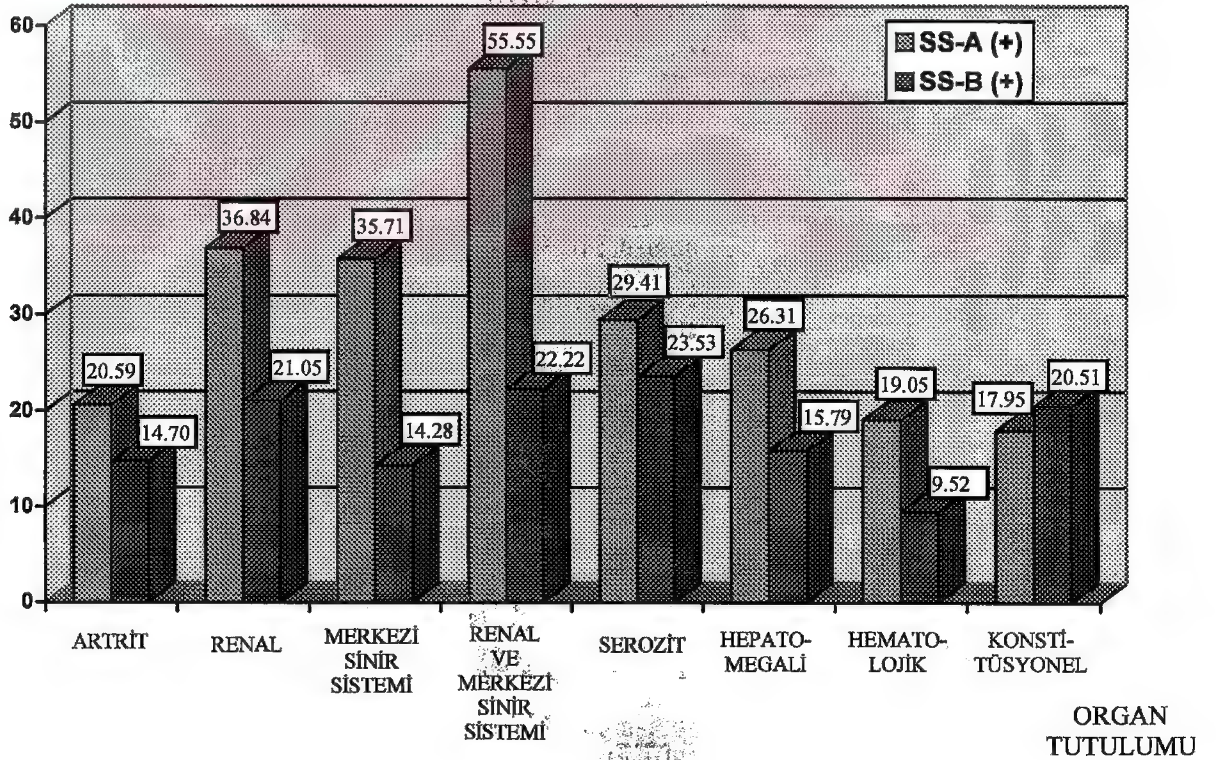
Ro (SS-A) antikoru pozitif hastaların % 65'inde ve La (SS-B) antikoru pozitif hastaların % 90'ında konstitüsyonel bulgular saptanmıştır

Hastaların incelenmelerinde major organ tutulumları dikkate alınmıştır. Burada olmayan organ tutulumları sık olarak görülmedikleri için dikkate alınmamıştır.

Hastaların organ tutulumları ve bunların Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorlarıyla olan ilişkileri Şekil -5 ve Şekil -6'te gösterilmiştir.



Şekil -5. Çalışmamıza Dahil Ettiğimiz 44 SLE'li Hastada Saptanılan Organ Tutulumları



Şekil - 6. SLE'li Hastalardaki Çeşitli Organ Tutulumlarında SS-A ve SS-B antikorlarının pozitif bulunma oranları

TARTIŞMA VE SONUÇ

ANA'lar pekçok otoimmün hastalıkta değişen oranlarda pozitif olarak bulunur (Tablo VIII). SLE'li hastaların % 95'inden fazlasında ANA testi pozitif saptanır. ANA testi oldukça sensitiftir fakat spesifik bir test değildir. SLE tanısın destekleyen spesifik klinik ve diğer laboratuar bulguların varlığında, ANA testi pozitif saptandığında, ikinci basamak olarak ANA'ların sub tiplerini (anti Sm, Anti dsDNA) saptanması gerekir (81).

Çalışmamızda Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorlarıyla SLE'li hastaların spesifik klinik ve laboratuar bulgularını karşılaştırıp bir ilişki bulmayı planladık.

SLE'li hastalarda SS-A ve SS-B antikorları değişik çalışmalarda değişik oranlarda bulunmuştur. Reichlin, SLE'li hastaların % 10-15'inde SS-B antikorlarının pozitif bulunduğunu rapor etmiştir (60). Harley, sağlıklı bireylerde, ELISA testiyle, % 12.5 oranında SS-B antikorlarının pozitif olarak bulunduğunu belirtmiştir (26).

Alexander (3) ve Kephart (41) ANA pozitif SLE'li hastaların % 25'inde SS-A ve % 5-10'unda SS-B antikorlarını pozitif olarak bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada McCarty (54) ANA pozitif SLE'li vakaların % 30-40'ında SS-A ve % 15-20'sinde SS-B antikorlarını pozitif olarak bulmuştur. Görüldüğü gibi değişik çalışmalarda birbirine yakın sonuçlar alınmıştır. Genellikle SS-A pozitif bulunma oranı % 20-40 ve SS-B pozitif bulunma oranı % 5-15 tir.

Sturgess, ANA'ların subtipleri ile bazı otoimmün hastalıklar arasında güçlü klinikoserolojik ilişkilerin bulunabileceğinden bahsederek, gelecek dekatda (2000'li yıllarda) bu konu ile ilgili araştırmalar yapılması gereğini vurgulamıştır (75).

Savitri, IgD ANA pozitifliği ile hastalığın klinik aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu rapor etmiştir. Ayrıca IgG ANA pozitif saptanan SLE'li hastalarda, negatif saptanan hastalara göre serozit (perikardit, plevrit) gelişme riskinin daha fazla olduğunu belirtmiştir (64).

Swaak, Ro (SS-A) antikor pozifliği ile SLE'nin spesifik klinik bulguları (fotosensitivite, alopesi, oral ülserler, miyozit, polinöropati, özefagiel disfonksiyon) arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu bildirmiştir (76).

Galen, SLE'li hastalarda anti-dsDNA titresi yüksekliği ile progresif lupus nefriti arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu rapor etmiştir. Anti-dsDNA titresinin düşük bulunmasının daha benign bir seyri gösterdiğini belirtmiştir (23).

Santheimer, SLE'li hastalardaki fotosensitif kutanöz lezyonların patogenizinde Ro (SS-A) antikorlarının direkt olarak rol oynadığını belirterek SLE'ye spesifik cilt lezyonları ile Ro (SS-A) antikor pozitifliği arasında bir ilişkinin bulunduğunu rapor etmiştir (71).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz ANA pozitif 44 SLE'li hastanın 10'unda (%22.73) Ro (SS-A) antikoru pozitif, 6'sında (%13.64) La (SS-B) antikoru pozitif saptandı. Bulgularımız dünya literatüründeki sonuçlarla uyumludur.

Çalışmamızdaki hastaların organ tutulumları ile bunların SS-A ve SS-B antikorları ile olan ilişkileri Şekil 6'da gösterilmiştir.

SS-A antikoru en çok renal (%36.84) ve merkezi sinir sistemi (%35.71) tutulumu olan olgularda saptandı. Daha sonra sırasıyla serozitli vakalarda (%29.41), artritli vakalarda (%20.59), hematolojik tutulum mevcut vakalarda (%19.05), konstitüsyonel bulgular mevcut olgularda (%17.95) SS-A antikoru pozitif olarak bulundu.

SS-A antikoru pozitif olarak saptanan 10 hastada %65 oranında artrit, renal tutulum ve konstitüsyonel bulgular saptadık. % 50'sinde merkezi sinir sistemi ve serozit saptadık. %35'inde hematolojik tutulum ve hepatomegali mevcuttu.

SS-B antikorunu en çok serozitli vakalarda saptadık (%23.53). Daha sonra sırasıyla, renal tutulum (%21.05), konstitüsyonel (%20.51), hepatomegali (%15.79), Artrit (%14.70), merkezi sinir sistemi tutulumu (%14.28), hematolojik tutulum (%9.52) mevcut olgularda SS-B antikorları pozitif olarak bulundu.

SS-B antikoru pozitif olarak saptanan 6 hastanın %90'ında konstitüsyonel bulgular, % 75'inde serozit, % 50'sinde renal tutulum, hematolojik tutulum, hepatomegali, %25'inde artrit ve merkezi sinir sistemi tutulumu saptadık.

Literatürde, şimdiye kadar olan yayınlarda SLE'li hastalarda SS-A ve SS-B antikorunun değişik oranlarda pozitif saptandığı bildirilmiştir (3,41,54,59,60).

Yukarıda da görüldüğü gibi çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumludur. Ancak gerek SS-A, gerek SS-B antikor pozitifliği ile SLE'nin spesifik klinik ve laboratuar bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorları dışındaki diğer ANA subtipleri ile yapılacak ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

SLE, sebebi bilinmeyen kronik inflamatuar bir hastalıktır. Deri , eklemler, böbrek, akciğerler, sinir sistemi, seröz membranlar ve diğer organları etkiler. SLE'nin klinik seyri remisyon periyotları ve akut veya kronik relapslar şeklindedir. Genetik ve diğer (çevresel) faktörler patogenezde rol aldığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada SLE'li hasta serumlarında Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorları ELISA testiyle bakıldı.

SLE'nin spesifik klinik ve laboratuvar bulgularıyla Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikor pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmaya katılan 44 SLE'li hastanın (39 kadın, 5 erkek) yaş ortalaması 30 (15-49) idi.

Çalışmaya dahil edilen ANA pozitif 44 SLE'li hastanın % 22.73'ünde (10 hasta) Ro (SS-A) pozitif ve % 13.64'ünde (6 hasta) La (SS-B) antikoru pozitif olarak saptandı. Daha sonra SLE'li hastalardaki spesifik klinik ve laboratuvar bulgularla Ro (SS-A) ve La(SS-B) antikorları arasında korelasyon araştırıldı. Ancak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Sonuç olarak, diğer antinükleer antikor tipleriyle yapılacak çalışmalarda anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilebilirse SLE'nin teşhis, takip, tedavi ve prognozunun belirlenmesinde önemli bir adım atılmış olacaktır. Yani bu konuda yapılacak daha ilerki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

The Diagnostic Value of Ro (SS-A) and La (SS-B) Antibodies for Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

SLE is a chronic inflammatory disease of unknown cause that may affect the skin, joints, kidneys, lungs, nervous system, serous membranes and other organs of the body. The clinical course of SLE is characterized by periods of remission and chronic or acute relapses. Genetic and other (e.g., environmental) factors seem to play a role in its pathogenesis.

In this study, serum Ro (SS-A) and La (SS-B) antibody levels were measured by ELISA test in patients with SLE. The relationship between specific clinical and laboratory findings of SLE and Ro (SS-A), La (SS-B) antibody positivity were investigated.

Forty-four patients with SLE (39 females, 5 males) were introduced into this study and the mean age was 30 (range15 to 49) for the patients.

If we regard 44 patients with SLE, Ro (SS-A) antibodies were measured as positive in 10 patients (22.73 %), La (SS-B) antibodies were measured as positive in 6 patients (13.64 %). After that, a correlation between specific clinical and laboratory findings of SLE and Ro (SS-A), La (SS-B) antibodies was investigated. However it was not found a significant relationship.

In conclusion, if a significant relationship can be found in studies with the other antinuclear antibodies, this will be an important step to identify, follow, therapy, and prognosis of SLE. In other words, there is a need for other future studies to be made dealing with this subject.

KAYNAKLAR

1. Alarcon-Segovia, D: The pathogenesis of immune disregulation in SLE: A troika J. Rheumatol. 11:588-590,1984.

2. Alarcon-Segovia D.: Antibodies to nuclear and other intracellular antigens in the connective tissue diseases. Clin. Rheum. Dis. 9: 161, 1983.

3. Alexander, E. L., et al: Ro (SS-A) and La (SS-B) antibodies in the clinical spectrum of Sjogren's Syndrome, J Rheum. 9: 239-246,1982.

4. Am J Kidney Dis 11 (Suppl 1) Devoted to symposium on SLE. (July 1982).

5. Bell DA. SLE in the elderly. Is it really SLE or systemic sjögren's syndrome? J.Rheumatol; 15; 5; 723-724. 1988.

6. Ben-Cherit E, Fox RI, Tan EM. Dissocation of immuno responens to the SS-A (Ro) 52 KD and the 60 KD polypeptide in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Arthritrs Rheu; 33; 349-355. 1990

7. Blease, R. M., Grayson, J., Steinberg, A. D.:Increased immunoglobulin secreting cells in the blood of patients with active SLE. Am J Med.69:345-350,1980.

8. Boumpas, D. T.,Tsokos, G. C., Mann, D. L., et al: Increased protooncogene expression in peripheral blood lymphocytes from patients with SLE and other autoimmune diseases. Arthritis Rheum. 29:755,1986.

9. Bruze M, Ljunggren B. Antibodies appearing during PVVA therapy. Acta Derm Venereol: 65(1): 31-36. 1985.

10. Burnham Tk. Antinuclear antibodies in patients with malignancies. Lancet: 2 (774): 436. 1972.

11. Cohen, A. S., Reynolds, W. E., Franklin, E. C., et al: Preliminary criteria for the classification of SLE. Bull Rheum Dis. 21:643-648,1971.

12. Dar, O., Salaman, M. R., Seifert, M. H., Isenberg, D. A.:B lymphocyte activation in SLE spontaneous production of IgG antibodies to DNA and environmental antigens in cultures of blood mononucleer cells. Clin Exp Immunol. 73:430-435,1988.

13. De Horatius, R. J., and Mesner, R. P.:Lymphocytotoxic antibodies in family members of patients with SLE. J. Clin. Invest. 55:1254,1975.

14. Deapen, D. M.,Escalante, A., Weinrib, L., et al:A revised estimate of twin concordance in SLE. Arthritis Rheum. 35 (3):311,1992.

15. Decker JL: Systemic lupus erythematosus: Evolving concepts. Ann Intern Med 91: 587, 1979.

16. Difino SM , Lachant NA, Kishnen JJ. Adult idropathre thrombocytopenic purpura: clinical findings and response to therapy. Am J Med.: 69(3) : 430-442 1980.

17. DuBois EL: Lupus Erythematosus. Los Angeles, University of Southern California Press, 1978.

18. Düzgün, N.: Romatizmal hastalıklarda ANA'ların önemi. A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Klinikleri Dergisi, Cilt 1-Sayı 1, 35-40. 1988.

19. Emlen W. , Pisetsky D.s. , and Taylor R.P. : Antibodies to DNA. A perspective.Arthritis Rheum. 23: 152, 1980.

20. Farnam J, Lavastida MT; Grant JA. Antinuclear antibodies in the serum of normal pregnant women; a prospective study. J allergy Glin immunial; 73(5): 596-599, 1984.

21. Font J. , Pallares L. , Cervera R. , Lapez A. , Navvaro M. : Systemic lupus enythematosus in the elderly clinical and immunological characteristics. Ann-Rheum-Dis..; 50 (10): 702-705,1991 Oct.

22. Gahring, L. C., Weigle, W. O.:The regulatory effects of cytokines on the induction of peripheral immunologic tolerance in mice. J Immunol. 145:1318-1323,1990.

23. Galen RS. Testing strategies for antibodies against nuclear antigens in lupus nephritis. Cleve Clin Q; 53 (3): 257-258, 1986.

24. Hahn, B. H.:SLE In: Wilson, J. D., et al eds: Harrison's principles of internal medicine 12 th ed,1432-1437,1991.

25. Hardin J.A. : The structure, function and autoimmunogenic potential of the Sm snRNP Clin. Aspects Autoimmunity 3: 16, 1989.

26. Harley JB, Yamagata H, Reichlin M. Anti-La/SS-B antibody is present in some normal sera and is coincident with anti Ro/SS-A precipints in systemic lupus erythematosus. J.Rheumatol: 11: 309-314, 1984.

27. Harley JB, Alexander EL, BrasWB, Anti-Ro (SS_A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. Arthrits Rheum: 29: 196-206,1986.

28. Hess E. Drug-related lupus. N.Engl J Med; 318(22): 1460-1462, 1988.

29. Hochberg, MC, Boyd RB, Arnett FC, Bras WB, Provos TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus: a review of clinicolaboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. Medicine; 64; 285-95,1985.

30. Hochberg, M. C.:The incidence of SLE in Baltimore, Maryland 1970-1977. Arthritis Rheum. 28:80,1985.

31. Hochberg, M. C.:SLE. Rheum Dis Clin North Am. 16:617-639,1990.

32. Isenberg DA, Maddison P, Svana G. Profile of auto antibodies in the serum of patients with tuberculosis. Klebsiella and other gram-negative infections. Clin Exp. Immunol; 67 (3): 516-523,1987.

33. Isenberg D.A. : Autoantibodies and their idiotypes. Curr. Opin. Rheumatol. 2: 724, 1990.

34. Itoh Y, Rader Md, Reichlin M. Heterogeneity of the Ro/SS-A antigen and autoanti-Ro/SS-A response: evidence of the four antigenically distinc forms. Clin Exp Immunal; 33: 349-355,1990.

35. Jara, L. J., Gomez-Sanchez, C., Silveira, L. H., Martinez-Osuna, P., Vasey, F. B., Espinoza, L. R.: Hyperprolactinemia in SLE with disease activity. Am J Med Sci. 303(4):p222-6,Apr 1992.

36. JB Wyngarden, LH Smith: Cecil text book of medicine. vol 2:2011-18,. Saunders Company, 18th edition,1989.

37. Kammer, G. M., Stein, R. L.:T lymphocyte immune dysfunctions in SLE. J Lab Clin Med. 115(3):273-282,1990.

38. Kaplan, D.: The onset of disease in twins and siblings with SLE. J. Rheumatol. 11:648,1984.

39. Kelley, W.N. , Aar C.B.: Text book of Rheumatology, W.B. Saunders Co. Fourth Edition. 1993.

40. Kelly, V. E., Ferretti, A., İzui, S., et al:A fish oil diet rich in eicosapentanoic acid reduces cycloxygenase metabolites and suppresses lupus in MRL-1pr mice. J Immunol. 134:1914,1985.

41. Kephart, D. C., et al: Neonatal Lupus Erythematosus: New serologic findings, J invest Derm 77:331-333,1981.

42. Kim, T., Kanayama, Y., Negoro, M., Okamura, M., Takeda, T., Inove, T.: Serum levels of interferons with SLE. Clin Exp Immunol. 70:562-569,1987.

43. Klinman, D. M., Steinberg, A. D.: Systemic autoimmune disease arises from polyclonal B cell activation. J Exp Med. 165:1755-1760,1987.

44. Klippel, J. H., Dieppe, P. A.:Rheumatology First Edition:1994.

45. Koçar, İ. H.,: SLE Ed. Berk, A. Ö., Koçar, İ. H.:İç hastalıkları tanı ve tedavisi. GATA, Ankara 598-605,1990.

46. Koffler, D: Current perspectives on the immunology of systemic lupus erthematosus. Arthritis rheum 25: 721, 1982.

47. Kuman, H. A.:Toksoplazmoz Kliniği. T Parazitol Derg. XVI(2):101-106,1992.

48. Lahita, R. G.:Highlights of the second international conference on SLE. Arthritis Rheum. 33:1857-1862,1990.

49. Lahita, R. G., Chiorazzi, N., Gibofsky, A., Familial systemic lupus erythematosus in males. Arthritis Rheum: 26(1): 39-44,1983.

50. Lahita, R. G., Chiorazzi, N., Gibofsky, A., et al:Familial SLE in males. Arthritis Rheum. 26:39,1983.

51. Lawrence, R. C.:Hochberg, M.C., Kelsey, J. L., Mc Duffie, E.C.,Medsger, T.A,Felts, W.R., and Shulman, L.E.: Estimates of the prevalance of selected artritic and muskuloskeletal diseas in the US.,J Rheumatol, 14:427,1989.

52. Liang, M.H. , Meenan R.F. , Cathcart E..S. and Schun P.H. : A screening strategy for population studies in systemic lupus erythematosus: Series design. Arthritis rheum. 23: 152, 1980.

53. Luhrmann R. , Kastner B. , Bach M. : Structure of splice osomal snRNP and their role in pre-mRNA splicing. Biochem. Biophys. Acta 1087: 265, 1990.

54. McCarty, G. A.:Autoantibodies and their relation to rheumatic diseases. Med. Clin. of North Am. 70:237,1986.

55. Mc Dougel, J. S., Kennedy, M. S., Kalyanaraman, V. S., et al:Failure to demonstrate (cross-reacting) antibodies to human T lymphotrophic viruses in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheım. 28:1170,1985.

56. Michet, C. J.,McKenna, C. H., Elveback, L. R., Kaslow, R.A., and Kurland, L. T.:Ephidemiology of SLE and other connective tissue disorders in Rochester, Minnesota, 1950-1979. Mayo Clin. Proc. 60:105,1985.

57. Morimoto, C., Reinherz, E. L., Distaso, J. A., Steinberg, A. D., Schlossman, S. F.: Relationship between SLE T cell subsets, Anti-T cell antibodies and T cell functions. J Clin Invest. 73:689-700,1984.

58. Penner E, Kindas I, Hitchman E. Nuclear antigens recognized by antibodies present in liver disease sera clin Exp. immunial.; 63 (2): 428-433, 1986.

59. Recker DP, Klipper J.H. Perplexing antinuclear antibody syndrome (PANAS). Forum Med.; 4(3): 1-17,1989.

60. Reichlin M. Significance of the Ro antigen system. J Clin Immunal: 6: 339-348, 1986.

61. Reyes PA, Santos G, Forsbach GB. Absence of ANA in pregnancy. Arthritrs Rheum; 23 (3): 378,1980.

62. Rich S, Kieras K, Hart K, Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Candrol; 8 (6): 1307-1311, 1986.

63. Ropes, M.W.: SLE. Cambridge, Harvard University Press, 1976.

64. Savitri K. Sehgal S. Datta BN, Chugh Ks. Class spesific antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Indian J Med Res; 98: 27-29,1993.

65. Serdula, M. K., and Rhoads, G. G.:Frequency of SLE in different ethnic groups in Hawaii. Arthritis Rheum. 22:328,1979.

66. Shazo, D.R., Lopes, M., Salvaggio, J.E. Use and interpretation of diagnostic immunology laboratory tests. JAMA 258, 20. 3011-3031, 1987.

67. Shiel W.C. and Tason M. : The diagnostic assocrations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. J. Rheumatol. 16: 782, 1989

68. Shoenfeld, Y., Isenberg, D. A., et al:Idiotypic cross-reactions of monoclonal human lupus autoantibodies.J Exp Med. 158:718-730,1983.

69. Sierakowski, S., Kucharz, E. J., Lightfoot, R. W., Goodwin, J.S .: Impaired T cell activation in patients with SLE. J. Clin Immunol. 9:469-476,1989.

70. Smith, H.R., Steinberg AD: Autoimmunity-A perspective: Ann Rev Immunol 1: 175-210, 1983.

71. Sontheimer RD, Lieu TS, Mc Caullife DP. Semin-Dermatol, 10 (3): 199-205, 1991.

72. Steinberg, A. D.: Concepts of pathogenesis of SLE. Clin Immunol Immunopathol. 63 (1):19,1992.

73. Steinberg, A. D.: The pathogenesis of autoantibody production in SLE. J Immunol. 143:3858-3863,1989.

74. Steinberg, A. D., Gourley, M. F., Klinman, D. M., et al: Systemic Lupus Erythematosus (NIH Conference). Ann Intern Med. 115:548-559,1991.

75. Sturgress A. Recently characterised autoantibodies and their clinical significance. Aust NZ J Med: 22 (3): 279-285,1992.

76. Swaak AJG, Huysen V, Smeenk RJT. Antinuclear antibodies in routine analysis: the relevance of putative clinical associations. Ann Rheum Dis; 52: 110-114,1993.

77. Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF, Rubin RL. Antinuclear antibodies (ANAs): diagnostically spesific immune markers and clues towards the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunal Immunopath; 47: 121-141,1988.

78. Tan, E. M.,Cohen, A. S.,Fries, J. F., et al:The 1982 revised criteria for the classification of SLE. Arthritis Rheum. 25:1271-1277,1982.

79. Tan, E. M., et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthur and Rheum 25: 1271-1277, 1982.

80. Ter Borg, E. J., Horst, G. Hummel, E. J., Limburg, P. C., Kallenberg, C. G. M.:Measurement of increases in anti-double-standart DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in SLE. Arthritis Rheum. 33:634-643,1990.

81. Thomas C., Robinson J.A. The antinuclear antibody test. When is a positive result clinically relevant ? Postgraduate Medicine; 94 (2): 55-66, 1993.

82. Thomas PJ, Kaur J.S. Antinuclear, antinucleolar and anticytoplasmic antibodies in patients with malignant melanoma Cancer Res.: 43: 1372-1382.22,1983

83. Turner M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: cinical features and their influence on survival. Thorax; 35 (3): 175-180, 1980.

84. Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Tozman, E. C. S., and Goldsmith, C. H.: The lupus activity criteria count (LACC). J Rheumatol. 11:783-787,1984.

85. Yamaguchi, M.,Matsuzaki, N., Hirota, K., et al: Interleukin-6 possibly induced by interleukin-1β in the pituitary gland stimulates the release of gonadotropins and prolactin. Acta Endocrinol (Copenh). 122:201-205,1990

86. Watts, R. A.: Autoantibodies and antibacterial antibodies from bothsides now.Ann Rheum Dis. 49:961-965,1990.

87. Winchester, R.J.: New directions for research in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum (Supplement to June 1978 issue).

88. William E. Anti-La Antibodies. Rheumatic Disease clinics of North America.: 18 (2): 359-375, 1992.

